Die Wirkung der Adenosinphosphorsäure im Elektrokardiogramm

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Walter Hartmann

aus Leipzig

Tag der Promotion: 23. 9. 1932

19 9

Gedruckt mit Genehmigung

der

medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. v. Bergmann

Referent: Prof. Dr. v. d. Velden

Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533911_0079

An der wissenschaftlichen Fundierung der Behandlung mit „*Kreislaufhormon-Präparaten*“ wird in steigendem Maße gearbeitet. Es schwanken diese Bemühungen zwischen einseitiger Überschätzung des angeblich gefundenen Kernes dieser modernen Therapie und sehr ernüchternden Ansichten über deren Sinn und Wesen. So schlicht und einfach der grundlegende Gedanke für Paracelsus war, seinen Herzkranken Kalbsherzen zu verabreichen, um so viel schwerer ist es für uns, die „Muskelextrakttherapie“ aus unseren Vorstellungen physiologischen und pathologischen Geschehens zu erklären.

Eine vollkommene Einführung in die einzelnen Präparate der „Kreislaufhormontherapie“ und deren Indikationsbreite sowie ihre klinischen Erfolge und Mißerfolge gibt die Umfrage von *R. v. d. Velden:* Therapie mit „Kreislaufhormonpräparaten“[1] (D. M. W. **1931**, Nr. 15/18). *W. H. Veil* bringt in dieser Umfrage auch einen kurzen historischen Überblick.

In kurzer Zusammenfassung sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß diese „moderne“ Therapie nunmehr wohl von den meisten Autoren in Grundsätze älteren Datums eingeordnet wird. Man findet das Wort Kreislaufhormon nur noch in Anführungsstrichen zitiert und spricht meistens von Muskelextrakten. Von diesen aber sprach *Liebig* unter dem eher noch aufrichtigeren Begriff Fleischextrakt, bereits ausgiebig. Zur Prüfung dieses Extraktes injizierten ihn 1874 *Aubert* und *Dehn*[2] in die Vene von Hunden und bestimmten dabei Pulszahl und Blutdruck. Wir spritzen heute Lacarnol.

Der Erfahrungsweg, den moderne Forscher gingen, war etwa folgender: Man fand einen Herzerregungsstoff aus reizbildendem Gewebe des frischen Säugerherzens: Sinus venosus mit Hohlvenen, man präparierte *Keith-Flack*sche und *Aschoff-Tawara*-Knoten mit Ausläufern, machte Auszüge daraus und erprobte sie. Andere Teile des Herzens erwiesen sich weiterhin bei ihrer Verwendung als

ebenfalls klinisch wirksam, — ja man fand diesen Herzerregungsstoff im Skeletmuskelfleisch, schließlich auch in Pankreas, Leber und Niere.

In diesen „Organextrakten" kann also allerhand chemisch wirksam sein.

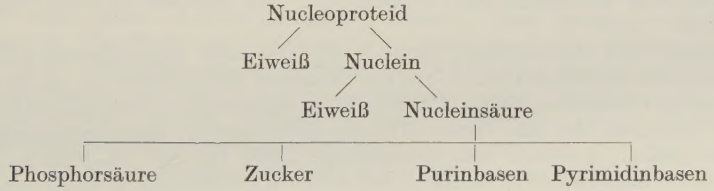
Mit der klinischen Einführung und Anwendung dieser Extrakte liefen im Eilschritt Erforschungsversuche parallel, *das wirksame Agens* zu entdecken.

Der Hauptteil dieser Versuche fahndet nach stickstoffhaltigen Substanzen des Zellstoffwechsels, im besonderen nach Zellkernsubstanzen, sei es, daß sie sich intermediär oder beim Abbau, in physiologischem oder pathologischem Geschehen bilden.

Es sprechen viele Erfahrungen gegen Substanzen wie Histamin, Cholin, Acethylcholin und ungesättigte Aminosäuren, die zweifellos in den bereiteten Organextrakten vorkommen können. Dagegen hat man der Adenosinphosphorsäure in letzter Zeit um so mehr Beachtung geschenkt, da ihr intravitales Vorkommen bewiesen ist. Sie ist ein physiologisches intermediäres Stoffwechselprodukt. Es gibt heute erst wenige Arbeiten, die vortastend direkt mit dieser Ansicht, daß Adenosinphosphorsäure das wirksame Prinzip der erwähnten Organextrakttherapie sei, experimentieren, während die Ansicht selbst rasche Verbreitung gefunden hat.

Was ist *Adenosinphosphorsäure*?

Den Hauptbestandteil der Zellkerne bilden bekanntlich Eiweißkörper, die Nucleoproteide genannt werden. Die übliche Darstellung des Abbaues dieses Zellkerneiweißes zeigt folgendes Schema:



Eine einfache Nucleinsäure (Mononucleotid) — bestehend aus einem Molekül Purin, einem Molekül Kohlehydrat und einem Molekül Phosphorsäure — ist die Inosinphosphorsäure. Hypoxanthin, d-Ribose und Orthophosphorsäure sind ihre Bestandteile. Sie wurde bereits von *Liebig* vor über 80 Jahren im Muskel gefunden. Adenin, d-Ribose und Orthopsphorsäure stellt die Adenosinphosphorsäure dar (auch Adenylsäure genannt). Hypoxanthin ist also durch Adenin ersetzt, das kein Oxypurin, sondern ein Aminopurin ist. Auf der Desamidierung dieser Adenylsäure beruht die Entdeckung von *Embden*[3], der auf diese Weise die Ammoniakbildung im Muskel erklärt und als deren Muttersubstanz die Adenosinphosphorsäure erkannt hat. Vorher wurde sie schon als mögliche Muttersubstanz des Ammoniaks im Blute angesprochen (*Parnas* und *Heller*[4])

Im Jahre 1913 erhielt *Thannhauser* aus Hefenucleinsäure Adenosinphosphorsäure als krystallinische Substanz.

Im Skeletmuskel wurde 1927 Adenosinphosphorsäure gefunden (*Embden* und *Zimmermann*), später desgleichen im Herzen und Gehirn (*Pohle*), Niere (*Embden* und *Deuticke*) und in Gewebsflüssigkeiten: Blut (*Zipf*), Harn (*Calvery*) und Galle (*Rothmann*).

Zipf[5, 6] findet in frisch defibriniertem Blut, Serum, Organpreß- und -Kochsäften Adenosinphosphorsäure bzw. Adenosin. Er grenzt sie in chemischen Eigenschaften und in ihrer Wirkung scharf ab von Histamin und Acethylcholin. Es handelt sich um Substanzen, die rasch zerstört werden, wie alle Nucleotide.

Pohle[7] berichtet über die Gewinnung von 1 g Adenosinphosphorsäure aus 5 kg Muskelfleisch. Die Zeit von Schlachtung des Tieres bis zum Einbringen des Muskelbreies in Salzsäure betrug bis zu 1 Stunde (*Pohle* vermutet, daß durch diesen Umstand erhebliche Verluste verursacht werden).

Muskeladenosinphosphorsäure und Hefeadenosinphosphorsäure vergleicht *Thannhauser*[1] wie folgt: „Die Angabe von *Embden*, daß die Adenosinphosphorsäure aus Muskelextrakt hinsichtlich der Phosphorsäurebindung anders konstituiert ist, ließ naheliegend erscheinen, daß nur die Muskeladenosinphosphorsäure eine therapeutische Wirkung habe. Es hat sich aber gezeigt, und ist neuerdings von *Baumann* und *Bielschowsky* an meiner Klinik bestätigt worden, daß auch die Adenosinphosphorsäure aus Hefe eine therapeutische Wirksamkeit, die allerdings geringer ist als die Wirkung der Muskelextrakte, entfaltet."

Pohle meint, daß seine aus Muskelpreßsaft gewonnene Adenylsäure nichts zu tun habe mit Hefeadenylsäure; als Beweis bringt er an: Relativ leichte Wasserlöslichkeit, Desaminierbarkeit mittels bestimmter Fermente, die nur Muskeladenylsäure angreifen.

Zipf fand bei seinen Versuchen die gleiche pharmakologische Wirkung, ob Adenylsäure aus Hefe, Muskel, Blut oder Leber.

Euler und *Myrbäck*[8] wiederum gewinnen aus Hefe eine Adenylsäure, die von der sogenannten Hefeadenylsäure verschieden sein soll, dagegen chemische Übereinstimmung mit der Muskeladenylsäure zeigt.

Woraus die Adenosinphosphorsäure hergestellt sein mag, Tatsache scheint, daß sie stark pharmakologisch wirksam ist. Das beweisen Arbeiten folgender Autoren:

Drury und *Szent-György*[9] fanden 1927 die stark coronargefäßerweiternde Wirkung der Muskeladenylsäure und des Adenosins und erprobten sie an Hunden-, Katzen- und Meerschweinherzen. Adenylsäure, Adenosin und Adenosintriphosphorsäure verhalten sich am Warmblüterherz (*Starling*sches Herz-Lungenpräparat) nahezu gleich. Adenosin und Adenylsäure: „slow the rate of beating, impair conduction from auricle to ventricle, and arrest experimentally produced auricular fibrillation; they shorten the absolute refractory period of and improve slowed conduction in the auricle due to high rates of beating. They lower general arterial pressure. This is due in part to the cardiac slowing and in part to a general arterial dilatation. They dilate the coronary vessels and inhibit intestinal movements."

(Adenylsäure sowie Adenosin verlangsamen die Herzschlagfolge, verschlechtern die Überleitung von Vorhof zu Kammer und hemmen experimentell hervorgerufenes Vorhofflattern; sie verkürzen die absolute refraktäre Periode und verbessern verlangsamte Leitung im Vorhof bei hoher Schlagfolge. Sie erniedrigen den Blutdruck, teils infolge der Herzverlangsamung, teils allgemeiner Gefäßerweiterung. Sie erweitern die Coronargefäße und hemmen die Darmbewegung.)

Hildebrandt und *Mügge*[10] sahen bei ähnlichen Versuchen 1930 eine Vermehrung des Coronardurchflusses sowohl bei Zusatz von Lacarnol als von Adenylsäure. Aus einer wiedergegebenen Kurve ist zu ersehen, daß beide Mittel gleich

starke Vermehrung des Durchflusses bewirken; Lacarnol indessen wirkt nicht ganz so rasch, aber etwa doppelt so anhaltend als Adenylsäure.

Honey, Ritchie und *Thomson*[11] veröffentlichten 1930 eine kleine Abhandlung über Adenosin (hergestellt aus Hefe) und deren Wirkung auf das *menschliche* Herz. Bei subcutaner Injektion von 100—150 mg sahen sie keine Verlangsamung des Herzrhythmus, bei intravenöser von 7,5 mg sehr starke, aber ebenso flüchtige, gefolgt von geringer Beschleunigung. Nach 50 mg intravenös (langsam injiziert): Verringerung der Pulszahl, ganz vorübergehend dropped beats, ebenso einmal 2:1 auriculo-ventricular heart block with aut deformity of the ventricular complexes (!). Bei 4 Patienten, mit Vorhofflattern injiziert, konnten die Autoren keine Änderung bis auf flüchtige Bradykardie beobachten. In einem Falle, bei aufgetretener Bradykardie, bildete sich bei fehlender Nachschwankung eine T-Zacke aus. Verff. schließen auf eine eher toxische Wirkung des Adenins.

Zipf meint, daß das aus Adenylsäure durch Phosphorsäureabspaltung entstehende Adenosin wie Adenylsäure blutdrucksenkend wirkt, nur stärker. Seiner Ansicht nach verdanken dem Adenosin einige Organextrakte des Handels ihre Wirksamkeit.

Mit der Herzwirkung der Adenosinphosphorsäure beschäftigt sich eine Arbeit von *Lindner* und *Rigler*[12] aus dem biochemischen und pharmakologischen Laboratorium der I.G. Farbenindustrie. Diese Arbeit befaßt sich einleitend kritisch mit der Wirkung histaminartiger Substanzen auf die Gefäße (mehrere Amine verursachen bekanntlich Blutdrucksenkung). Die Autoren machen für den „humoralen Regulator des Coronardurchflusses" bestimmte Produkte des Zellkernstoffwechsels, vor allem Adenosin, verantwortlich und begegneten keiner Tierart, die nicht durch Adenosin mit Erweiterung der Coronargefäße geantwortet hätte. Verstärkung der Hubhöhen von Froschherzen, Zunahme der Erregbarkeit des Herzmuskels sind weitere Herzwirkungen, die *Lindner* und *Rigler* der Adenosinphosphorsäure zusprechen.

Rothmann[13] studierte elektrokardiographisch die Bradykardie durch Adenosinphosphorsäure. Beim Hunde erreichte *Rothmann* durch intravenöse Injektion von 10 ccm einer 1proz. Adenosinphosphorsäurelösung über Stunden anhaltende Bradykardie. Der Herzkranke reagierte bei Injektion von 5 ccm derselben Lösung ebenfalls mit Verlangsamung der Herzaktion. Jedoch trat dieselbe nur flüchtig auf. Änderungen des Blutdruckes fand *Rothmann* nicht. Injiziert wurde bei: Mitralfehlern mit Flattern, Tachykardie einer jugendlichen Mitralinsuffizienz, thyreotoxischer Tachykardie, Aortenfehlern.

Auch das Blut arteriosklerotischer Patienten wurde auf den Gehalt von Adenylsäure untersucht. *Lindner* und *Rigler*[12] fanden — geprüft an einem sehr geringen Material klinischer Fälle — niedrige Werte bei Arteriosklerotikern.

Es sei kurz erwähnt, daß ich daraufhin die Größe der Veränderung, die jeweils Adenosinphosphorsäure am Herzen (EKG.) verursacht, in Abhängigkeit zu bringen versuchte vom Alter und Grad der Erkrankung (Arteriosklerose) der Patienten, denen ich injizierte. Ich konnte nichts Übereinstimmendes finden.

Nach Erwähnung aller bisherigen Studien der Adenosinphosphorsäure- und Adenosinwirkung auf den Kreislauf versuche ich, eine *kritische Auswertung* der Befunde zusammenzustellen.

Starke, wenn auch flüchtige Kreislaufwirkungen wurden von allen Forschern gefunden. Übereinstimmung besteht in folgenden Beobachtungen, die ich kurz zusammenfasse: Bradykardie, Blutdrucksenkung, Coronargefäßerweiterung. Verschlechterung der Überleitung und Blockierung stehen Befunde wie: Verstärkung der Hubhöhen

(Froschherz), Zunahme der Erregbarkeit und — wie wir gleich sehen werden — therapeutische Effekte gegenüber.

Haberlandt, der über das Herzhormon 1924 zuerst berichtete und die Herzhormontherapie in Vorschlag brachte, äußerte in allerletzter Zeit[14], daß dieselbe zwar mit Skeletmuskelextrat ähnlich wie mit Herzmuskelextrakt betrieben werden kann, das wirksame Prinzip aber das in den allemeinen Kreislauf gelangte und daher auch aus der peripheren Muskulatur extrahierbare Herzhormon sei. Mit Adenosinphosphorsäure könne es nichts zu tun haben, da diese Bradykardie, das Herzhormon aber Pulsbeschleunigung verursache. Auch die Blockerscheinungen durch Adenosin sprächen gegen die Ansicht, daß Adenosin die herzfördernde Substanz der Skeletmuskelextrakte sei, da das in ihnen vorhandene Herzhormon leitungsverbessernd wirke.

Nun, bevor man in Organextrakten herzwirksame Hormone sucht, ist es recht und billig, zunächst einmal nach einfacheren Substanzen zu suchen und deren Wirkung zu prüfen.

Zipf sieht in der Adenosinphosphorsäure, die er in frisch defibriniertem Blut, Serum und Organextrakten nachwies, *die* depressorische Substanz des Blutes.

Das schon erwähnte Lacarnol der I. G. Farbenindustrie (früher Carnigen) wurde häufig zu Vergleichen und Untersuchungen herangezogen. So erwähnt auch *Zipf*, ebenso *Lindner* und *Rigler*, daß Adenosin dem, wie beschrieben, engliche Autoren eine eher toxische Wirkung zusprechen, die wirksame Substanz des Lacarnols sei (5,12).

Die Wirkung des Lacarnols ist nach *Buchholz*[15] — ich erwähne ihn, da er auch elektrokardiographisch objektive Beweise bringt —: Pulsauslösend, pulsverstärkend, pulsbeschleunigend; weiterhin: „Es verbessert die Überleitung vom Vorhof zum Ventrikel und verhindert abnorme zur Extrasystolie führende Reizbildung in den verschiedenen Teilen des Herzmuskels."

Rothmann[13], der im Lacarnol einen Gehalt von 125 mg% Adeninnucleotid nachwies, neigt von vornherein zu der Ansicht, daß die herzwirksame Substanz der Muskelextrakte die Adenosinphosphorsäure sei. *Rothmann* glaubt, auch bei Injektion von Adenosinphosphorsäure therapeutische Effekte beobachtet zu haben: Schwinden der Cyanose, Regularisierung, Kräftigerwerden der Herzaktion, gesteigerte Diurese, Erhöhung der Zackenbildung im Elektrokardiogramm (!).

Gerade bei letzterem rate ich dringend zur Vorsicht. Noch nie ist Höherwerden der Zacken ein Zeichen eines therapeutischen Effektes gewesen (wenn es auch einige Male von Autoren nach Digitalisierung beobachtet wurde). Häufig ist das Gegenteil der Fall. Auch wissen wir, daß bei wechselnden Potentialgrößen einer Arrhythmie für die Kammeraktionen mit größerer Durchschlagskraft (Pulsgröße!) oft ein kleineres Potential typisch ist. Oder wir beobachten ein Ansteigen der Zacken bei Nachlassen der Herzkraft.

Der Veränderung, die Adenosinphosphorsäure am Kammerpotential des EKG.s macht, ist bis auf die angegebene Bemerkung *Rothmanns*, noch keine Beachtung geschenkt worden.

Ich referiere also kurz: zwei Ansichten stehen sich gegenüber: die eine sieht in der Adenosinphosphorsäure- bzw. Adenosinwirkung einen eher toxischen, die andere einen therapeutischen Effekt.

Es folgen *eigene Versuche**.

Die Adenosinphosphorsäure meiner Versuche erhielt ich durch Prof. *v. d. Velden* von C. F. Boehringer & Söhne. Es handelt sich um eine weißliche, krystallinische Substanz, aus der sich leicht eine 1 proz. wässerige Lösung steril bereiten ließ. Die Reaktion ist stark sauer. Die Haltbarkeit dieser Lösung ist von begrenzter Dauer. Ich erhielt nach 2 monatigem Stehen der Lösung zwar noch deutliche, aber gering abgeschwächte Reaktion, erprobt am EKG. und den subjektiven Beschwerden, die sie verursacht. Es wurde zu Versuchen ausschließlich die 1 proz. Lösung bei intravenöser Applikation verwendet. Bei Patienten (!) überstieg ich nie die Dosis von 1 ccm dieser 1 proz. Lösung, also von 10 mg Adenosinphosphorsäure.

Registriert wurde mit dem großen Doppelspulengalvanometer von Siemens u. Halske. Zur Ableitung verwendete ich Silberplattenelektroden. Außer Ableitung I und Ableitung II wurde öfters der Radialispuls als dritte Kurve mit aufgenommen. Die Zeitmarkierung beträgt $^1/_{10}$ Sekunde. Fernableitung benutzte ich nicht. Meistens injizierte ich selbst und nahm anschließend an die

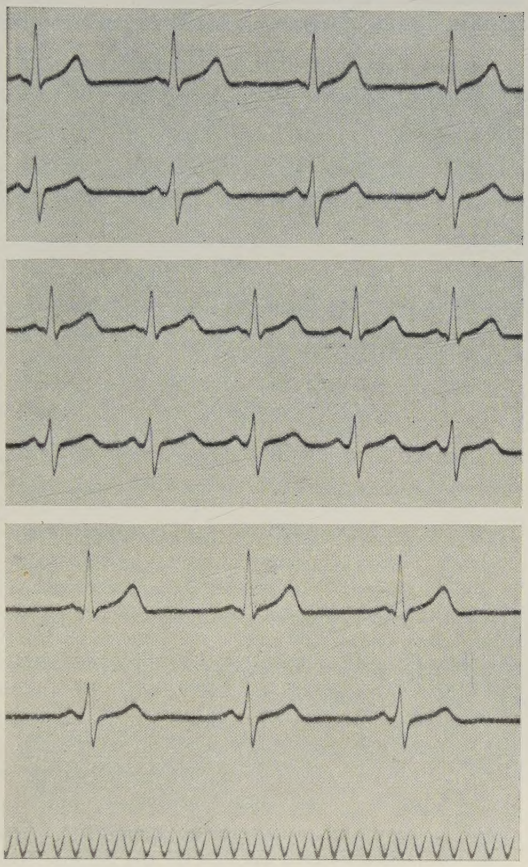


Abb. 1. 10 mg Adenosinphosphorsäure intravenös (Eigen-EKG.).

	Abstand $R-R$ in Sek.	Größe von R in mm	Größe von T in mm	in Abl. I
A. Vor der Injektion . . .	0,80	1,3	0,6	
B. 10 Sek. nach der Injektion (Injektionsdauer: 3 Sek.)	0,58	1,1	0,4	
C. 3 Min. nach der Injektion	0,87	1,4	0,6	

* Über deren vorläufiges Resultat ist bereits in der Sitzung des Vereins für innere Medizin, vom 2. XI. 1931, berichtet worden.

Injektion bei bereits laufendem Motor nach Empfindlichkeitseinstellung auf. Einmal ließ ich den eingestellten Apparat während der Injektion laufen, um den Eintritt der Wirkung genau zu bestimmen. Bei Versuchen am Herzgesunden stellten sich meine Kollegen in liebenswürdiger Weise zur Verfügung, ebenso unterstützten sie mich bei Versuchen an mir selbst. Ich habe so im ganzen etwa 30 ccm der frischen Lösung verbraucht, bei einigen Personen mehrere Male injiziert.

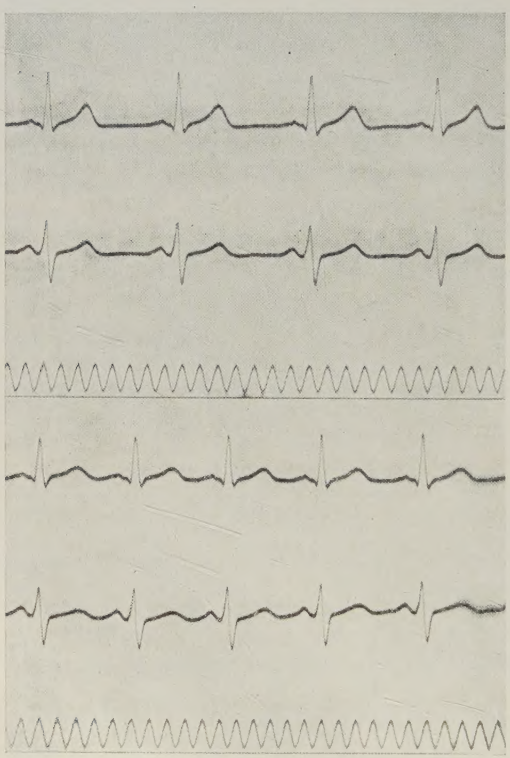


Abb. 2. Lacarnol, 8 ccm intravenös (Eigen-EKG.).

	Abstand $R-R$ in Sek.	Größe von	
		R	T
		in mm	
A. Vor der Injektion . . .	0,72	1,3	0,5
B. 10 Sek. nach der Injektion (Injektionsdauer: 12 Sek.)	0,55	1,1	0,3
C. 3 Min. nach der Injektion (nicht abgebildet) . . .	0,68	1,2	0,5

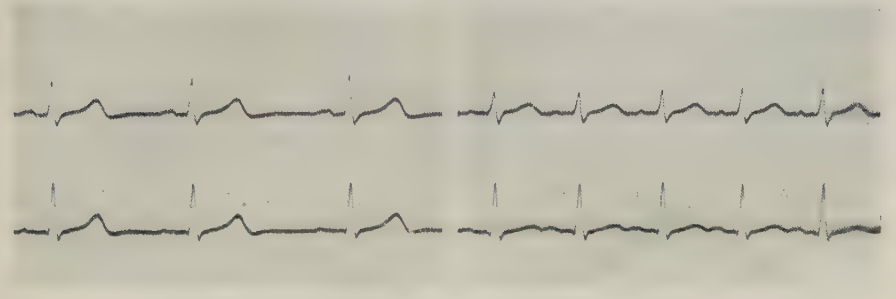
In den Textabbildungen sind zum Teil EKG.s gleicher Patienten bei verschiedener Versuchsanordnung (verschiedene Dosis, verschiedenes Medikament) ausgesucht, um Vergleiche ziehen zu können. Mein Material bestand fast ausnahmslos aus Patienten mit Herzaffektionen leichterer Art, Arteriosklerotikern und Herzgesunden. Die ausgemessenen Werte der einzelnen Zacken und Zeiten sind Mittelwerte aus längeren Kurvenstücken, als abgedruckt sind.

Abb. 1 zeigt ein Stück der Herzstromkurve vor Injektion (*A*), im Anschluß an die Injektion (*B*) und 3 Minuten nach der Injektion beim *Herzgesunden* (Selbstversuch). Nach weiteren 2 Minuten war jede Wirkung abgeklungen, die Stromkurve glich dem anfänglichen, reproduzierten Stück *A*.

Als erstes fällt eine starke Tachykardie auf. Die Pulszahl steigt von 75 auf 104, fällt 3 Minuten nach der Injektion auf 69. Eine Abnahme der Potentiale ist deutlich und imponiert besonders als Abflachung der Nachschwankungen *T*. Die ermessenen Werte sind unter der Kurve verzeichnet.

Abb. 2 beweist einen sehr ähnlichen Effekt nach 8 ccm Lacarnol intravenös (ebenfalls Selbstversuch). Der Gedanke zu diesem Versuch

beruht auf einem einfachen Rechenexempel. Wenn es zu oben beschriebener Wirkung (Abb. 1) 1 ccm der verwendeten 1 proz. Adenosinphosphorsäurelösung bedarf, müßte eine Injektion von 8 ccm Lacarnol beim gleichen Gehalt von Adenosinphosphorsäure den gleichen Effekt zeitigen, da 1 ccm Lacarnol 1,25 mg Adenosinphosphorsäure enthält (s. S. 13) und 10 dividiert durch 1,25 gleich 8 ist*.



Vor *Nach*

Abb. 3. 10 mg Adenosinphosphorsäure-Lösung (siehe Text).

Die Veränderungen, die Lacarnol bei intravenöser Applikation bei 5 weiteren Versuchen (Herzkranke und Herzgesunde) hervorrief, beschränkten sich auf den gleichen Effekt nur in geringerem Ausmaße, da ich dabei kleinere Dosen (bis 2 ccm) verwendete. Nie trat eine Bradykardie auf. Sonstige Einwirkungen des Lacarnols auf das EKG. habe ich auch bei tage- und wochenlanger Darreichung (per os und subcutan) nicht beobachten können, auch nicht im Sinne des „Schönerwerdens" der EKG.s. Allerdings standen mir dabei nur leichtere Fälle von Herzaffektionen zur Verfügung, da in dringlichen Fällen bewährten Drogen der Vorzug gegeben wurde. Bei einem Falle schwerer Myokardinsuffizienz mit Knotungen im EKG. sah ich nach intravenöser Injektion von Lacarnol (über 1 Stunde beobachtet) keinerlei Veränderungen.

Abb. 3 demonstriert den Effekt der Adenosinphosphorsäure bei einer jugendlichen, *kompensierten Mitralinsuffizienz.*

Protokoll: K. P., 16 Jahre, Endomyokarditis (3 Stadien der Erkrankung gibt Abb. 5 wieder). Als gebessert am 20. VII. 1931 entlassen. Nach 2monatigem Landaufenthalt stellt sich Patient wieder vor. Klinisch: Allgemeinbefinden gut, Gewichtszunahme, geringe Blässe, minimale Atemnot bei schnellem Treppensteigen, keine Ödeme. Systolisches Geräusch über der Herzspitze, deutlich klappender 2. Pulmonalton; röntgenologisch: Mitralkonfiguration.

Bis auf das sehr kleine Vorhofpotential der II. Ableitung — es besteht aus zwei minimalen Erhebungen — ist im EKG. vom 21. IX. 31 kein pathologischer Anhaltspunkt zu finden.

10 mg Adenosinphosphorsäure intravenös rufen 15 Sekunden post injectionem folgende, deutlich sichtbare Veränderungen hervor: *P*

* *Krayer*, welcher Lacarnol als reine Lösung mit wirksamem Bestandteil Adenylsäure auffaßt, gab allerdings letzthin einen Gehalt von 3 mg Adenosinphosphorsäure in 1 ccm Lacarnol an (Sitzg d. Ver. f. inn. Med., Berlin vom 2. XI. 1931).

kleiner in Ableitung I, verlängerte Überleitung. *R* verringert sich um mehr als $^1/_3$, Abflachung der *T*-Zacke in Ableitung I, fast völliges Verschwinden in Ableitung II.

Nach Wiedergabe je eines Versuchsfalles vom Herzgesunden und Herzkranken versuche ich die *Deutung* des Ergebnisses.

Womit man bei Deutung der EKG.s zuerst zu rechnen hat, sind exogene Faktoren. Die Apparatur und Versuchsanordnung selbst hat sich uns als stets zuverlässig erwiesen. Eichkurven wurden zur Kontrolle immer angefertigt.

Wie steht es mit Faktoren wie Hautkapazität und Schweißbildung, die ja bekanntlich die absolute Höhe der einzelnen Zacken unserer EKG.s wertlos machen können. An dieses Moment ist an erster Stelle zu denken, da Hitzegefühl das subjektive Hauptsymptom ist, das Adenosinphosphorsäure hervorruft.

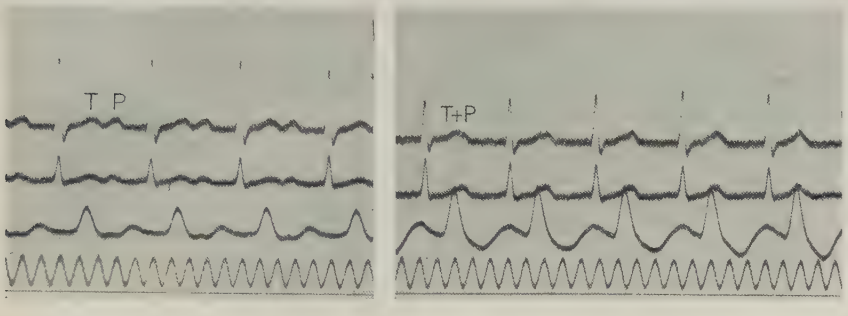
Da ich mir selbst mehrere Male injizieren ließ, kann ich die *Beschwerden* durch Adenosinphosphorsäure wie folgt schildern: das erste Gefühl, das unmittelbar der Injektion folgt, ist Kurzatmigkeit. Man spürt den Wunsch, tiefer durchzuatmen, häufiger zu atmen, verbunden mit einem Gefühl von Unruhe. Sofort danach empfand ich stärkeres Herzklopfen, ebenso ganz geringe anginöse Beschwerden. Das heftig einsetzende Wärmegefühl wird im ganzen Körper spürbar, „Blutandrang" nach dem Kopf und Schweißausbruch von kurzer Dauer folgen.

In der S. 427 erwähnten englischen Arbeit wird unmittelbar nach intravenöser Injektion von 0,5—1 mg Adenosin (!) beschrieben: „The patient may feel ‚light headed' momentarily (etwa: dumm im Kopf); after 7,5 mg intravenously one patient felt a momentary sensation of tingling in the head (Kopfsausen), which he raised from the couch, and he became slightly restless." In einem Falle: „The breathing became deeper and more rapid, the patient became restless, felt breathless, and experienced a sense of constriction of the chest. The patient to whome 100 mg was given (subcutane Injektion!) felt faint and giddy (schwach und schwindlig), she became restless and pallid, and the breathing became faster and more shallow. All these symptoms and signs were uniformly transient and vanished after a few seconds, certainly within half a minute."

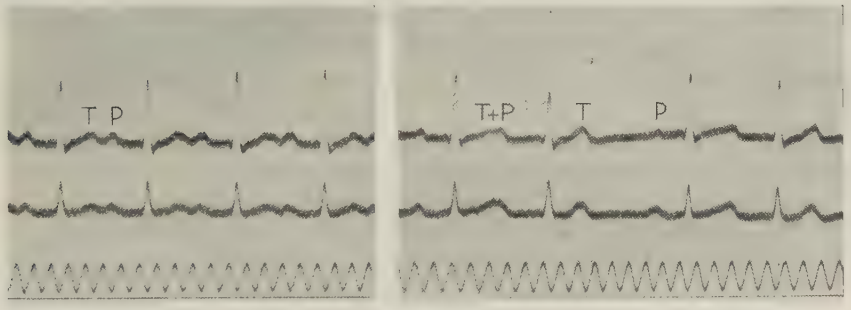
Tatsächlich gehen die Beschwerden äußerst rasch zurück ohne weitere Nachwirkung, selbst bei der Dosis von 30 mg, die ich mir einmal injizieren ließ. Lacarnol zeigte in der bei mir angewandten Dosis die gleichen subjektiven Symptome, nur daß sie nicht so akut einsetzten und die Atemnot geringer war.

Rothmann[13] beobachtete außer dem Wärmegefühl bei seinen hoch dosierten Injektionen Erbrechen und einen Anfall von starker Luftbeklemmung (bei 2 Fällen von Aortenfehlern).

Zurück zu den exogenen Faktoren! Dem Wärmegefühl der Haut, das sicher die Folge einer peripheren Gefäßerweiterung ist, liegt ebenso sicher eine Temperaturerhöhung zugrunde. Diese Änderung des Hautwiderstandes jedoch würde sich gänzlich anders im EKG. bemerkbar machen. Zitterungen allerdings habe ich häufig nach Injektion von Adenosinphosphorsäure im EKG. gefunden, sie sind aber grobschlägig



Vor 8 mg Adenosinphosphorsäure-Lösung. *Nach*



Vor 10 mg Adenosinphosphorsäure-Lösung. *Nach*

Abb. 4.

und wohl auf verstärkte Thoraxbewegungen durch stärkere Atmung oder Unruhe der Versuchsperson hervorgerufen. Das EKG. der Abb. 3 post injectionem zeigt nur ganz minimale Verzitterungen, dagegen eine Änderung, die alle weitere Fahndung nach äußeren Momenten hinfällig macht; es tritt ein Rechtstyp auf: R_1 wird kleiner, R_2 bleibt gleich groß. Dieses Auftreten einer Rechtsbetonung, verlängerte Überleitung *und* Abflachung des T in Ableitung I u. II scheinen sichere Zeichen einer Herzschädigung zu sein. Die Überleitungsverschlechterung, die in Abb. 3 gering ist, habe ich in einem weiteren Falle besser demonstrieren können. Abb. 4 zeigt bei einem Fall von Aortitis luetica verlängerte Überleitung. Nach 8 mg Adenosinphosphorsäure verschlechtert sich

dieselbe derart, daß P in T verschwindet. Nach 10 mg Adenosinphosphossäure (der Versuch fand am Tage darauf statt) tritt eine Arrhythmie auf. Leider ist bei diesem Versuch die Radialispulskurve nicht mitverzeichnet, — es wäre ein schöner Pulsus bigeminus entstanden. Auch diese schwere Schädigung der Reizleitung trat nur flüchtig auf. Die Bigeminie machte nach bereits 50 Sekunden dem vorhergehenden Rhythmus mit verlängerter Überleitung Platz.

Ergebnisse von Versuchen am Herzgesunden.

(Zum Teil Durchschnittswerte mehrerer Versuche am gleichen Fall.)

Fall	Name	Alter in Jahren	Dosis in mg%	Frequenz*) Vor Injektion	Maximalwerte erreichter *Tachy-*Kardie nach Injektion	Maximalwerte erreichter *Brady-*Kardie nach Injektion	Überleitungszeit
1	E. K. . . .	41	2	65	unverändert		
2	W. H. . .	25	2	72	80	72	
3	L. F. . . .	39	5	75	92	67	
4	J. R. . . .	28	5	61	88	63	
5	F. Th. . .	51	7	90	104	78	Unverändert (in
6	A. K. . . .	44	7,5	69	82	64	5 Fällen ver-
7	W. R. . .	23	8	84	116	77	zittert).
8	H. C. . . .	24	10	85	120	75	
9	W. H. . .	25	10	75	104	69	
10	H. S. . . .	53	10	75	118	62	
11	W. H. . .	25	30	76	108	64	

Ergebnisse von Versuchen am Herzkranken.

1	F. S., Arterioskler.	56	5	95	122	92	Verzittert
2	B. S., Mitralfehler	32	5	50	70	48	Unverändert
3	A. Z., Angina pect.	51	8	74	94	63	desgl.
4	R. K., Aortitis luica	49	8	109	120	106	Von 0,22 auf 0,3
5	Derselbe		10	111	Bigeminus (mit Frequenz von 86), Ü-Zten wechselnd zwisch. 0,15 u. 0,28		
6	H. D., Arterioskler.	58	10	91	120	74	Von 0,12 auf 0,15
7	A. P., Angina pect.	55	10	86	103	86	Verzittert
8	K. P., Mitralfehler	16	10	67	120	69	Von 0,14 auf 0,15 (?)

* Aus EKG.-Kurven für die Minute errechnet.

Einzelne ausgemessene Werte von Zackengrößen sind nicht zusammengestellt, da die Empfindlichkeitseinstellung der Apparatur verschieden gewählt wurde. — Die T-Zacke flachte sich *stets* ab; die P-Zacke in 3 Fällen. — Die längste Dauer von am EKG. feststellbaren Veränderungen betrug 12 Minuten.

So eindeutig und frei von Fehlerquellen die beschriebenen Veränderungen am EKG. auch sind, der Versuch einer vollständigen Deutung wirft eine Unzahl von Problemen auf. Das EKG. ist ein intensiv durchforschtes Gebiet, klinische und experimentelle Befunde stehen uns heute bei seinem Studium einzeln und zusammengefaßt in großer Zahl zur Verfügung. Die Deutung der Befunde des jeweiligen Klinikers oder Experimentators aber trägt entweder das offene Geständnis, einen bescheidenen Beitrag in die Kasse des Unerforschten geworfen zu haben, oder diese Befunde zeichnen sich durch unvorsichtige und voreilige Schlußfolgerungen aus, die jeweils einseitig die angewandte Versuchsanordnung oder das angewandte Medikament usw. berücksichtigen. Die Ursache dieses Zwiespaltes liegt in der Tatsache, daß wir für das Zustandekommen des EKG.s noch immer auf Theorien angewiesen sind, wir also bei der Auswertung elektrokardiographischer Befunde immer mit einer unbekannten Größe X laborieren. Führen wir nun in die Gleichung mit X eine weitere unbekannte Größe, wie z. B. ein in seinen Wirkungen unerforschtes Medikament, ein, haben wir es doppelt schwer.

Der Versuch lohnt, wenn wir nur die Route bescheidener Zurückhaltung und vorsichtiger Abwägung einhalten. Das beweisen eine Menge guter Arbeiten aus der Literatur.

Die Reihenfolge, die wir bei der Bearbeitung der erwähnten Versuche einzuhalten haben, ist folgende:

Änderungen des *Rhythmus.*
„ der *Zackengröße,* insbesondere der T-Zacke,
„ „ *Überleitungszeit,*
„ „ *Pulsgröße.*

Die mögliche Beteiligung der herzfördernden und herzhemmenden Nerven soll bei den einzelnen Punkten, falls erforderlich, Erwähnung finden.

Angefangen bei Punkt 1: *Rhythmusänderungen,* liegt der Gedanke, daß die Herznerven eine Rolle spielen, so nahe, daß ich damit beginnen möchte. Die beobachtete, sofort nach der Injektion von Adenosinphosphorsäure einsetzende Tachykardie könnte einer Acceleransreizung, die in der Regel nach 3 Minuten einsetzende Bradykardie einem Überwiegen des Vagotonus entsprechen. Ja, ein mutiger Forscher könnte eine Zweiphasenwirkung im Sinne der *Zondek*schen Zweiphasenlehre konstruieren. Dagegen spricht die Änderung, welche die Nachschwankung T bei überwiegendem Acceleranstonus bzw. Vagotonus erfährt (s. unten). Die Größe von T ist aber, wie wir sehen werden, von so vielen Faktoren beeinflußbar; daß ein Gegenbeweis damit nicht erbracht wäre.

Beweisender ist das Verdienst *Drurys* und *Szent-Györgyis*[9], im Tierexperiment gezeigt zu haben, daß die bei Adenosinphosphorsäure auftretende Bradykardie nicht durch Vagusreizung hervorgerufen wird.

Ziehen wir die *Zackengröße* zum Vergleich heran, findet diese zugleich mit der Tachykardie die allereinfachste Erklärung.

Im allgemeinen weist das EKG. bei Sinustachykardie bis auf die verkürzte Diastolische Strecke T—P normale Verhältnisse auf (*Wenckebach* und *Winterberg*[16]), (in Fällen mit höherem Acceleranstonus kann die Überleitungszeit kürzer, R kleiner und die T-Zacke größer sein).

1906 bereits wies aber *Samojloff*[17] nach, daß am Froschherz mit wachsender Frequenz die Höhe der Ventrikelzacke abnimmt. Auch ist gezeigt worden, daß die Ausschläge bei wachsender Frequenz am entnervten Säugerherzen, also von den Herznerven unabhängig, kleiner werden. Eine plastische Vorstellung des ursächlichen Vorganges dieser Änderung gibt *Otto*[18] aus dem physiologischen Institut in Paris. Abklemmung der beiden Hohlvenen narkotisierter Hunde ist von sofortiger Verkleinerung der Ausschläge gefolgt, selbst bevor die Frequenz zunimmt. Das Gegenteil, nämlich Größerwerden der Zacken, wurde durch Infusion von Kochsalzlösung in die obere Hohlvene erreicht. Hier ist also der Beweis erbracht, daß bei Änderungen der Zackengröße der venöse Zufluß das Wesentliche ist (auch die respiratorische Arrhythmie ist beweisend).

Was ist näherliegend, als bei Änderung der Zackengröße durch Adenosinphosphorsäure an veränderte Verteilung der zirkulierenden Blutmenge zu denken? Flüchtiges, aber starkes Hitzegefühl im Kopf (s. S. 432) nach der Injektion spricht für Erweiterung der Gehirngefäße. Wärmegefühl, über den ganzen Körper verteilt, spricht für die Beteiligung der peripheren Gefäße. Zeitlich stimmt das Verschwinden der subjektiven Symptome mit Schwinden der Tachykardie überein. Die Erklärung der folgenden Bradykardie mit geringer Vergrößerung des Anfangswertes von R (vgl. Abb. 1) ergibt zwanglos die Vorstellung, daß nach Abklingen der peripheren, wohl in der Hauptsache capillaren Gefäßerweiterung (in der Regel nach 3 Minuten) ein vermehrter Zufluß aus der Peripherie zum Herzen hin stattfindet. *Es handelt sich also um einen Anpassungsvorgang des Herzenes an Verschiebung der Blutverteilung im Strombett*.*

Das *Verhalten der Nachschwankung* ist dem der R-Zacke nicht unbedingt proportional. Immerhin ergeben die ausgemessenen Werte der Abb. 1 Ableitung I (ebenso der Ableitung II) eine deutliche Parallele. In Abb. 3 dagegen differiert das Verhalten von R zu dem von T in beiden Ableitungen stark. Benutzt man den von *Nicolai*[19] propagierten Ventrikelkoeffizienten R/T, so ergibt sich für denselben vor und nach der Injektion *2,25* und *3* in Ableitung I, *3* und *12* (!) in Ableitung II. Es handelt sich also hier um eine isolierte Abflachung der Nachschwankung, ja Unterdrückung derselben in einer Ableitung.

* Leider fehlen systematische Blutdruckuntersuchungen mit Adenosinphosphorsäure. Die Angaben in der Literatur wiedersprechen sich.

Das Problem der Finalzacke des EKG. ist so alt wie das EKG. selbst. Es ist über die *T*-Zacke sowohl in früherer als in allerletzter Zeit viel diskutiert worden. Allein auf die Tierversuche einzugehen, die sich mit Änderungen der Finalzacke beschäftigen, würde einen Band füllen. So werden in dieser Arbeit Ergebnisse derartiger Versuche nur an einigen Stellen, wo sie meines Erachtens unübergehbar sind, erwähnt.

Ventrikeltätigkeit und Finalschwankung sind auf verschiedene Art und Weise in Zusammenhang gebracht worden.

Es sei zunächst erwähnt, daß die *T*-Zacke als bogenförmige Erhebung über die Null-Linie (in den Hauptableitungen I und II) als normal angesehen wird. Man spricht von einer positiven *T*-Zacke. Eine negative, also unter die Null-Linie gehende Finalschwankung wird dagegen zuweilen bei normalen Herzen in Ableitung III angetroffen (*Willius*[20]). Ein fehlendes oder negatives *T* in Ableitung I oder II gilt als Ausdruck einer Herzschädigung schlechthin.

Abb. 5. *Drei Stadien einer Myokarditis.* Verlängerte Überleitung, Abflachung und schließlich Negativwerden der Finalschwankung in Abl. II – T + : T mit negativem und positivem Anteil (diphasisch). (Eigene Beobachtung.)
1. Aufnahme: 28. V. 31. 2. Aufnahme: 10. VI. 31. 3. Aufnahme: 15. VII. 31.

Eine gute Vorstellung der Abflachung und schließlich des Negativwerdens von *T* in der II. Ableitung gibt Abb. 5. 3 Stadien einer jugendlichen Myokarditis sind elektrokardiographisch festgehalten. Bei verlängerter Überleitung im ersten Stadium vom Mai 1931 fällt im EKG. des zweiten Datums ein flacheres *T* auf. Im 3. Stadium vom Juli 1931 zeigt die 2. Ableitung einen deutlichen unter die isoelektrische Linie gehenden Anteil der *T*-Zacke. Sicher beweist die verlängerte Überleitung entzündliche Prozesse im Gebiete der Reizausbreitung, die wirkliche, später folgende Herzmuskelschwäche manifestiert sich in einem Negativwerden des *T*. Ob diese Herzmuskelschwäche durch toxische Einflüsse oder Weiterschreiten der Entzündung im Myokard entstanden ist, bleibt dahingestellt. Im allgemeinen gilt der Grad der

Negativität für ein Maß von Myokardschädigung. Ein weiteres Stadium aus dem Heilverlauf dieses Falles bringt Abb. 3 vor der Injektion, da zu diesem Versuch vergleichshalber derselbe Patient diente. Die Rekonvaleszenz brachte eine wieder deutlich positive Nachschwankung. Tatsächlich ist die *T*-Zacke der empfindlichste Teil der EKG.-Kurve. Von *Kraus* empfing sie die Bezeichnung „Lebensschwankung".

Die Entstehung der *T*-Zacke wird heute als eine aus mehreren voneinander unabhängigen Komponenten zusammengesetzte Potentialänderung aufgefaßt. Ändert sich im Experiment eine für das betreffende EKG. typische *T*-Zacke müßte man also nach Beteiligung der einzelnen Komponenten fahnden. Leider ist dies nur unter großen Einschränkungen möglich.

Die durch Adenosinphosphorsäure hervorgerufene Abflachung der Nachschwankung tritt bei geringer Dosis als einzige auftretende Änderung in Erscheinung. Bei höheren Dosen (über 2 mg) ist sie regelmäßig mit Steigerung der Herzfrequenz vergesellschaftet. Tritt also eine Tachykardie auf, muß geprüft werden, wie sich die Nachschwankung bei Tachykardie verhält. Was *Samojloff*[21] 1910 für das Froschherz nachwies, hat sich als allgemeingültig erwiesen: mit Abnahme der Distanz wird die *T*-Zacke kleiner und umgekehrt. Man kann sich davor unter physiologischen Bedingungen an jedem EKG. bei verschiedener Frequenz (z. B. schon an verschiedenen Tagen) überzeugen. Verursache ich also durch ein Medikament eine Tachykardie, ist ein Teil der Abflachung von *T* auf notwendige Folge derselben zurückzuführen. Niemals könnte jedoch eine *T*-Zacke durch verstärkte Frequenz zum Schwinden gebracht werden.

Da man sich die *T*-Zacke durch Summation der Nachschwankungen beider Ventrikel erklärte, können Änderungen auf Verschiebungen im Arbeitsverhältnis beider Ventrikel entstehen. Daran ist immer zu denken, zumal ich den Befund einer Rechtsbetonung im EKG. bei vorliegenden Versuchen erwähnte. Leider ist die Frage der Beteiligung der einzelnen Ventrikel am *T* äußerst umstritten und unentschieden*. Nicht viel anders steht es mit der Bedeutung der verschieden lange dauernden Kontraktion an einzelnen Herzstellen (Gegensatz: Basisspitze, Nachschwankung als Ausdruck der Potentialdifferenz, die durch das ungleichzeitige Verschwinden der Erregung in den verschiedenen Gebieten der Kammermuskulatur erzeugt wird).

Die Meinung über herzfördernde und herzhemmende Nerven ist heute dahin entschieden, daß Überwiegen des Sympathicotonus ein hohes *T*, Überwiegen des Vagotonus ein flaches *T* verursacht. Aus bereits angeführten Gründen ist Nervenwirkung durch Adenosin-

* Eine neuere Ansicht darüber ist auf S. 441 erwähnt.

phosphorsäure unwahrscheinlich. Eine Erhöhung der T-Zacke bei Tachykardie als Folge reiner Sympathicusreizung durch Adrenalinzufuhr (ebenfalls intravenös) gibt Abb. 6 wieder. Da es sich auch hier um einen Selbstversuch handelt, kann zum Vergleich Adenosinphosphorsäurewirkung auf Abb. 1 dienen. (Die Beschwerden bei intravenöser Adrenalinzufuhr sind ja reichlich unangenehmer, Veränderungen der T-Zacke durch Adrenalin häufig beschrieben.)

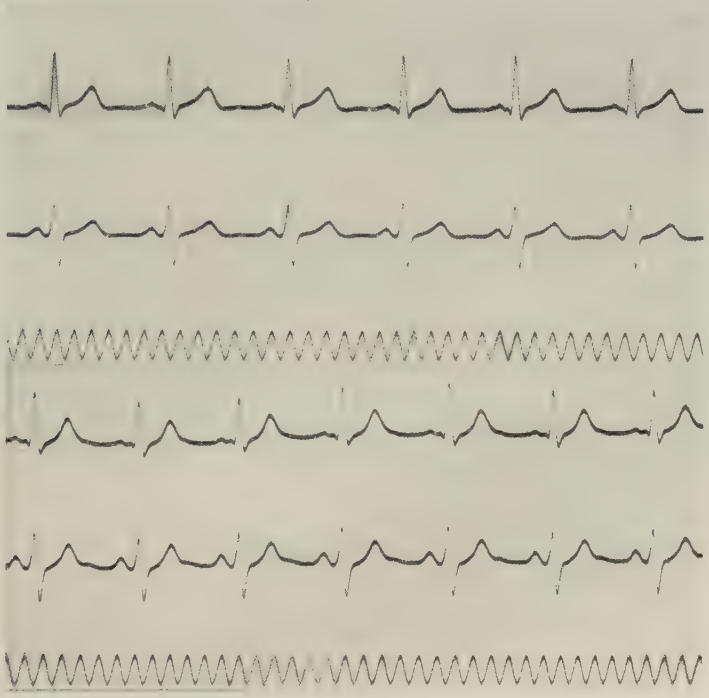


Abb. 6. Suprarenin. synth. Sol. 1:1000, 0,6 ccm intravenös (Selbstversuch).

	Größe von $R-R$ in Sek.	Höhe von R in mm	Höhe von T (I) in mm	Höhe von T (II) in mm
Vor der Injektion	0,7	1,2	0,5	0,35
2 Min. nach der Injektion .	0,6	1,0—1,2*	0,6	*0,6*

* Verstärkte respiratorische Schwankungen.

Daß beim Zustandekommen der Herzstromkurve, besonders der T-Zacke, Stoffwechselvorgänge eine Rolle spielen, ist eine heute häufig geäußerte Ansicht. *Straub*[22] prägte sie 1910 wie folgt: „Man nimmt meist an, daß in der Diastole das Herz sich von der geleisteten Arbeit

erholt, daß mit anderen Worten Stoffwechselvorgänge assimilatorischer Art vor sich gehen. Man kann daran denken, die *T*-Zacke mit solchen Stoffwechselvorgängen in Zusammenhang zu bringen".

Abkühlungsversuche *Ganters*[23] am freigelegten Warmblüterherz (Kleinerwerden, schließlich Negativwerden der *T*-Zacke) sprechen vielleicht auch für Beeinflussung des Stoffwechsels im Myokard.

Siegel und *Unna*[24, 25] propagierten letzthin die Ansicht, im EKG. einen Maßstab für Veränderungen chemischer Umsetzung im Herzmuskel zu sehen. Entsprechend der erhöhten Basedow-*T*-Zacke müßte jede Erhöhung der Intensität chemischer Prozesse von Erhöhung der *T*-Zacke gefolgt sein. Umgekehrt wiesen die Autoren nach, daß Monojodessigsäure, die eine Hemmung der Milchsäurebildung hervorruft, das Kaninchenherz mit Unterdrückung der Nachschwankung vergiftet. Somit schien der Beweis erbracht, daß die Ursache der Nachschwankung auf Milchsäurebildung beruht.

Man darf aus der Unterdrückung der *T*-Zacke nicht zu große Schlüsse ziehen, selbst wenn es die Monojodessigsäure ist. Ein Einblick in die Literatur, die sich mit Einfluß von Giften auf die *T*-Zacke beschäftigt, mahnt zur Vorsicht.

Der Hauptteil solcher Versuche ist natürlicherweise am Tierherzen ausgeführt worden. Doch liegen die Verhältnisse bei Tierexperimenten insofern anders, da negative *T*-Zacken für viele Tierarten typisch sind und Übertragung auf das menschliche Herz erschweren. So können wir an dieser Stelle mit den *Straub*schen Versuchen: „Der Einfluß von Strophantin, Adrenalin, Muskartin auf die Form des EKG."[26] wenig anfangen. *Straub* erhielt, wie er sich ausdrückt, wahrhaft riesenhafte Ausschläge am *R* sowohl wie am negativen *T* bei Strophantinvergiftung von Katzenherzen. Doch sind diese Kurven kurz vor dem Exitus aufgenommen. (*Kauf*[27] u. a. beschreiben auch das erreichte Maximum von *T* Ante exitum des menschlichen Herzens.) Am Froschherzen wies *Straub* charakteristische Änderung an der Finalschwankung nach, während Veränderungen an anderen Zacken geringfügiger waren.

Systematische Vergiftungen führte *Schott*[28] an Säugetieren aus. Intravenöse Überschwemmung mit Salicylnatrium ist von Bradykardie und Ansteigen der *T*-Zacke, als vorübergehende Erscheinung, gefolgt. Bei Vagusdurchtrennung tritt im gleichen Versuch fast völliges Schwinden der *T*-Zacke ein.

Einatmung von Amylnitrit bringt *T* nach 14 Minuten ebenfalls zum fast völligen Verschwinden.

Dem stehen schroffes Ansteigen der *T*-Zacken nach narkotischer Einwirkung von Tetrachlormethan und nach Alkoholvergiftung gegenüber. Weiterhin wurden von *S.* Vergiftungen mit Phosphor, Arsen,

Benzol, Pyrogallol, Nitroglycerin, Nitrobenzol, Aceton, Äther, Chloräthyl, Choralhydrat ausgeführt.

New Yorker Autoren fanden Verstärkung der Negativität der Nachschwankung durch Morphin am Hundeherz (ebenso a-v-Block, Vaguswirkung).

Mehrere Autoren studierten die Insulinwirkung auf den Herzmuskel im Tierexperiment, die sich in einer Negativität von T äußert (u. a. *Wittgenstein*[29]).

Natürlicherweise fanden Experimente mit Herzmitteln am EKG. ganz besondere Beachtung. *Citron*[30] prüfte Digipurat, Adonigen, Convallaria, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Chinin am Froschherz und stellte vorwiegende Lokalisation der elektrokardiographischen Veränderungen an der T-Zacke fest.

Bickel und *Pawlow*[31] fanden Verkleinerungen bis Fehlen der T-Zacke bei Strophantininjektion bei Hunden, dagegen eine Tendenz zur Vergrößerung der T-Zacke bei Digistrophan.

Nicolai und *Simons*[32] sahen in Erhöhung der T-Zacke Digitaliswirkung.

Gerade das Problem der Digitaliswirkung auf die T-Zacke ist „wieder" modern. Von amerikanischen Autoren (*Cohn*[33, 34]) ist schon 1915 ein Kleiner- und schließlich Negativwerden der T-Zacke nach Digitalisierung beschrieben, von anderen später, u. a. *Pardee* 1920, 1923, 1925* bestätigt worden. Dieser Befund führte zu einer Anschauung, daß die Änderung der T-Zacke als Maßstab für die erforderliche Digitalismenge dienen könne (*Pardee*). Der Widerspruch der amerikanischen Ansicht über Digitalis und T-Zacke mit der oben erwähnten, klinisch wohl allgemein anerkannten Tatsache, daß Negativität der T-Zacke Ausdruck für Herzschädigung sei, ist eklatant. Nun — es fehlt nicht an modernen Ansichten, die im Positivwerden einer negativen T-Zacke Digitaliseffekt sehen.

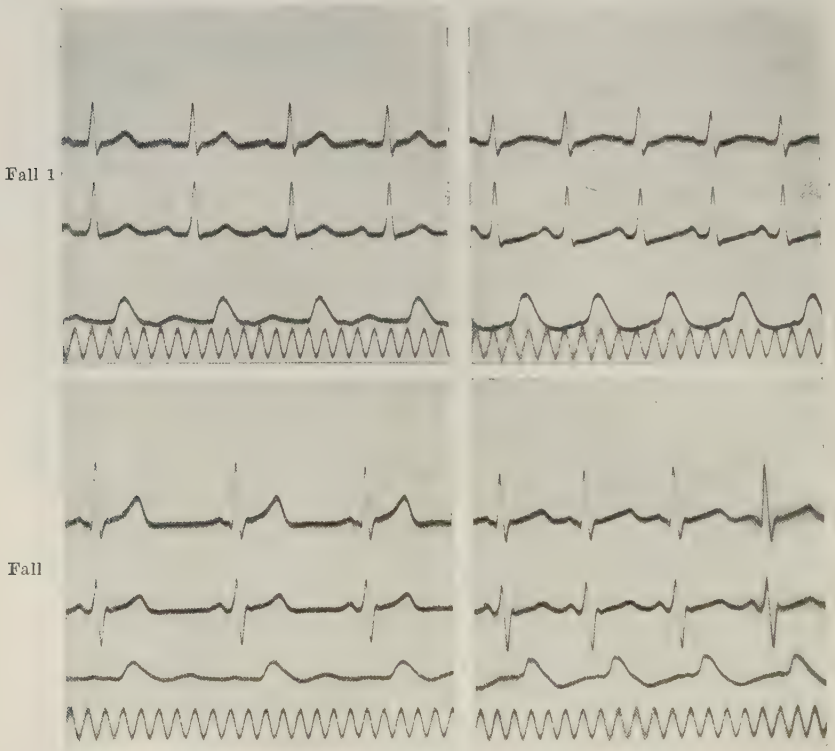
Die neuzeitlichen Beantwortungen der Frage Digitalis und EKG. stellen entweder keine Einheitlichkeit in der Digitaliswirkung auf die T-Zacke fest (*Blumenfeldt* und *Spencer*[35]), oder besondere Faktoren in den Vordergrund, z. B. die Dosierung (*Grünbaum*[36]), oder Spezifität der Herzerkrankung (*Herles*[37]). Letzterer führt nämlich die verschiedenartigen Digitaliswirkungen auf das T auf Arbeitsüberlastung einer der beiden Kammern zurück. *H.* stützt sich auf die Erfahrungen von *Barnes* und *Whitten* (zitiert bei *Herles*), daß die negative Veränderung der T-Zacke in Ableitung I und II für eine Schädigung des linken Ventrikels spricht, die Negativität der T-Zacke in Ableitung II und III aber für eine Schädigung des rechten Ventrikels. Kommt zu dieser Anschauung die Beobachtung des Auftretens eines Links- bzw. Rechtstypus, wie ich sie S. 433 durch Adenosinphosphorsäure hervorgerufen beschrieb, erhält sie eine bedeutende Stütze. Und gerade bei akuten Verschiebungen der Blutverteilung in der Gefäßbahn, dürfte eine Änderung im Belastungsverhältnis der Ventrikel resultieren.

---

* *H. E. B. Pardee*, J. amer. med. Assoc. **75**, 1258 (1920); **81**, 186 (1923); **85**, 1359 (1925).

Aus allem Gesagten geht hervor, daß sich zwar jeweils Anhaltspunkte für Betonung einer der Komponenten, denen die Finalschwankung ihre Entstehung verdankt, ergeben. Einheitlichkeit der Trennung in die betreffenden jeweils betonten Komponenten (selbst durch Experimentieren) besteht jedoch nicht.

Handelt es sich aber darum, ein Medikament auf seine therapeutische Brauchbarkeit hin zu prüfen, darf man sich, wie aus den bis-



Vor Abb. 7. *Nach*
Inhalation von Amylnitrit beim Herzgesunden.

heringen Ausführungen hervorgeht, auch durch ein Verschwinden der Finalzacke am EKG. nicht erschrecken lassen.

Ein plastisches Beispiel zeigt der Versuch, den Abb. 7 illustriert. Inhalation mit Amylnitrit (5 tiefe Atemzüge) wurde von mir elektrokardiographisch an Herzgesunden festgehalten. Amylnitrit (in die Therapie eingeführt 1867 durch *Lauder Brunton*) bringt die *T*-Zacke bei Versuch 1 in Ableitung II zum völligen Verschwinden. Hier aber handelt es sich um einen therapeutisch anerkannten Effekt!

Ich beschließe die Beschreibungen der Einflüsse von Medikamenten und Giften auf das EKG. mit kurzen Hinweisen auf Substanzen, die der Adenosinphosphorsäure verwandt sind. (Eine gewisse, wenn auch nicht physiologisch-chemische Verwandtschaft ergibt sich ja auch mit Amylnitrit, dessen Koronar- und auch Periphergefäßerweiternde Wirkung bekannt ist. Leider gibt es bis heute keine für Koronargefäßerweiterung typische EKG.-Form.)

*Schliephake** beschrieb Verkleinerung von *T* nach Cholingaben. Italienische Autoren[38] prüften die Histaminwirkung auf das EKG. des Herzgesunden. Sie fanden bei 1 mg Histamin intraglutaeal Frequenzsteigerung

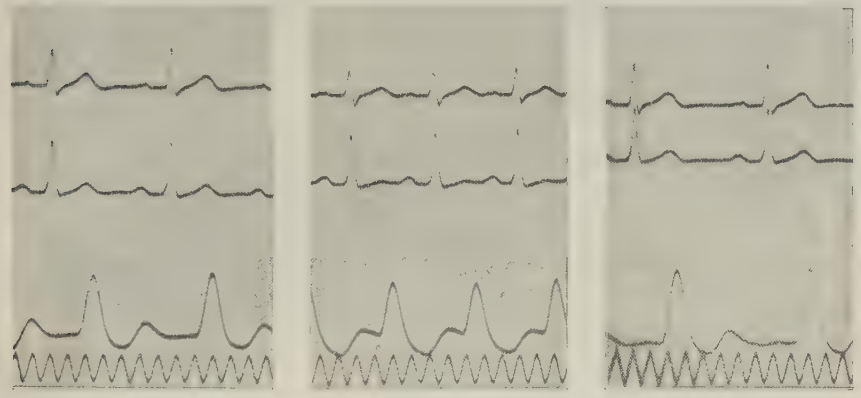


Abb. 8. Derselbe Fall (Kollege H. C.) wie Abb. 7 (1) nach 10 mg Adenosinphosphorsäure.

nach $2^1/_2$—5 Minuten und Abklingen derselben nach 30 Minuten. Die dabei auftretenden Veränderungen am EKG. sind: Verringerung der Potentiale, Verkleinerung der Nachschwankung, Verkürzung der Überleitungszeit; bei 2 Fällen von Myokarditis Verstärkung des a-v-Blockes.

Die Ähnlichkeit der Herzwirkung des Histamins mit der Adenosinphosphorsäure ist erstaunlich. Allerdings habe ich bei letzterer nie Verkürtzungen der Überleitungszeit gesehen. Die *Überleitungszeit* verschlechterte sich eher bei Herzkranken durch Adenosinphosphorsäure. Liegen an sich Fälle mit Störungen in der Reizausbreitung vor, nimmt diese Verschlechterung der Überleitungszeit im Sinne der Verlängerung schwere Formen an (Abb. 4). Daß die Adenosinphosphorsäure toxisch einwirkt, auch auf die Reizbildung im Sinusknoten, geht aus meinen Versuchen nicht hervor. Die hochgradige Bradykardie mit mehrere Sekunden dauernden Pausen zwischen den Herzschlägen, wie sie *Rothmann*[13] bei hohen Dosen erhielt, ohne sie erklären zu können, sprechen allerdings in diesem Sinne.

* Dtsch. Arch. klin. Med. **153**, 113.

Als letztes bleibt die Änderung der *Pulsgröße* zu besprechen. Die extremste Vergrößerung, die ich erhielt (fast um die Hälfte) gibt Abb. 4 wieder. Die Änderungen der Pulskurve, wie sie Abb. 8 zeigt, war die Regel: einer Abnahme folgt in gleichem Maße eine Zunahme, ganz parallel dem Einsetzen der Tachykardie bzw. Bradykardie. Vergrößerung der Pulsamplitude ist kein Zeichen einer herzfördernden Wirkung. Änderungen des Minutenvolumens, ebenso Änderungen der Gefäßwandspannung spielen eine Rolle, die bei meinen Versuchen der Adenosinphosphorsäure mit Sicherheit ursächlich zuzuschreiben ist.

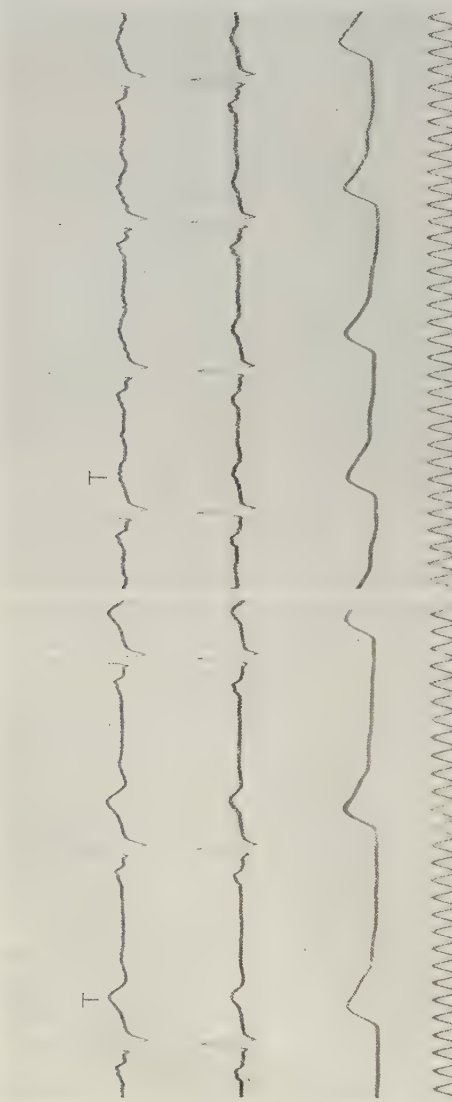


Abb. 9. Weiteres Beispiel der isolierten Abflachung von *T* nach 5 mg Adenosinphosphorsäure intravenös. (Rhythmusänderung von 50 auf 70.)

Zusammenfassung.

Intravenöse Injektionen von 2—30 mg Adenosinphosphorsäure bei Gesunden und Herzkranken läßt aus den Veränderungen am Elektrokardiogramm nur auf sehr flüchtige Wirkungen schließen. Diese sind: 1. Sofort eintretende starke Tachykardie, deren Dauer nur wenige Sekunden bis etwa $1^1/_2$ Minuten beträgt. Dieser Tachykardie folgt in raschem Übergang eine geringe Bradykardie von etwa 2—10 Minuten Dauer. 2. Ebenso flüchtige Verkleinerung und Abflachung der Zackenhöhen, im besonderen der *T*-Zacke, deren fast völlige Unterdrückung in einer der angewandten Ableitungen bei mehreren Fällen resultierte.

Änderungen des Rhythmus und der Zacken des Elektrokardiogramms werden ursächlich erklärt durch Änderungen im Belastungsverhältnis der beiden Herzkammern. Da subjektive Symptome und wahrscheinlich Nachlassen der Gefäßwandspannungen (Pulsgröße!) für periphere Gefäßerweiterung sprechen, handelt es sich um einen Anpassungsvorgang des Herzens an Verschiebung der Blutverteilung im Strombett. 3. Die Überleitungszeit wird bei Fällen von insuffizientem Herzen durch Adenosinphosphorsäure verlängert, sogar derart, daß vorübergehend selbst schwere Rhythmusstörungen auftreten.

Vorliegende Versuche widersprechen einer Berechtigung zu therapeutischem Vorgehen mit Adenosinphosphorsäure bei Herzkrankheiten. Es ergeben sich bei den angewandten Dosen keinerlei Anhaltspunkte für eine Stärkung des Herzmuskels durch Adenosinphosphorsäure.

Literaturverzeichnis.

[1] *Velden, R. v. d.*, Therapie mit „Kreislaufhormon"-Präparaten. Eine Umfrage. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 15/18. — [2] *Aubert, H.*, u. *A. Dehn*, Über die Wirkungen des Kaffees, des Fleischextraktes und der Kalisalze auf Herztätigkeit und Blutdruck. Pflügers Arch. **9**, 115 (1874). — [3] *Embden, G.*, u. *M. Zimmermann*, Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskelfunktion. Hoppe-Seylers Z. **167**, 137 (1927). — [4] *Parnas, J. K.*, Über die Ammoniakbildung im Muskel und ihren Zusammenhang mit Funktion und Zustandsänderung. Biochem. Z. **206**, 16 (1929). — [5] *Zipf, K.*, Über die physiologische und pharmakologische Bedeutung kreislaufwirksamer, intermediärer Stoffwechselprodukte. Klin. Wschr. **1931**, Nr 33, 1521. — [6] *Zipf, K.*, Sitzgsber. Med.-naturwiss. Ges. Münster, v. 30. VI. 1930. Med. Klin. **1930**, 1615. — [7] *Pohle, K.*, Über das Vorkommen von Muskeladenylsäure und Hexosemonophosphorsäure (Lactacidogen) im Herzen. Hoppe-Seylers Z. **184**, 261 (1929). — [8] *Euler, H. v.*, u. *K. Myrbäck*, CO-Zymase und Adenylsäure. Hoppe-Seylers Z. **199**, 189 (1931). — [9] *Drury, A. N.*, u. *A. Szent-Györgyi*, The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammilian heart. J. of Physiol. **68**, 213 (1929). — [10] *Hildebrandt, F.*, u. *H. Mügge*, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Lacarnol und CO-Zymase auf die Coronargefäße des Herzens. Klin. Wschr. **1931**, Nr 24, 1131. — [11] *Honey, R. M., W. T. Ritchie, W. A. R. Thomson*, The action of Adenosine upon the Human Heart. Quart. J. Med. **23**, Nr 92, 485 (1930). — [12] *Lindner, F.*, u. *R. Rigler*, Über die Beeinflussung der Weite der Herzkranzgefäße durch Produkte des Zellkernstoffwechsels. Pflügers Arch. **226**, 697 (1930). — [13] *Rothmann, H.*, Der Einfluß der Adenosinphosphorsäure auf die Herztätigkeit. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **155**, 129 (1930). — [14] *Haberlandt, L.*, In Angelegenheit des Herzhormonpräparates. Med. Klin. **1931**, Nr 11, 388. — [15] *Buchholz, B.*, Über klinische Erfahrungen mit dem „Herzhormon" Lacarnol. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 5. — [16] *Wenckenbach* u. *Winterberg*, Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927. — [17] *Samojloff, A.*, Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Arch. f. Physiol. Suppl.-Bd. **1906**, 207. — [18] *Otto, H. L.*, Effect of alterning venous inflow to the heart on the voltage of the electrocardiogram. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 202—203 (1928). — [19] *Nicolai, G. F.*, Der Elektrokardiograph als Hilfsmittel für die Diagnostik des praktischen Arztes. Dtsch. med. Wschr. **1912**, Nr 4 u. 5. — [20] *Willius, F. A.*, Observations of the negytivity of the final ventricular T wave of the EKG. Amer. J. med. Sci. **109**, 844 (1920). —

[21] *Samojloff, A.*, Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Pflügers Arch. **135** (1910). — [22] *Straub, H.*, Zur Analyse des EKG. Z. Biol. **53**, 499 (1910). — [23] *Ganter, G.*, EKG. Dtsch. Arch. klin. Med. **112**, H. 5 u. 6 (1913). — [24] *Siegel, R.*, u. *Z. Unna*, Über die Zerlegung der Aktionsstromkurve des Herzens in chemische Teilphasen. Klin. Wschr. **1931**, Nr 2, 72. — [25] *Siegel, R.*, Der Einfluß von Nervensystem und Hormonen auf die Herzaktion. Klin. Wschr. **1931**, Nr 20, 920. — [26] *Straub, H.*, Der Einfluß von Strophantin, Adrenalin und Muskarin auf die Form des EKG. Z. Biol. **53** (1910). — [27] *Kauf, E.*, Über Änderungen des Kammer-EKG.s in den letzten Lebenstagen. Zbl. Herzkrkh. **14**, 1 (1922). — [28] *Schott, E.*, Elektrokardiographische Studien bei akuten Vergiftungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **87**, 309 (1920). — [29] *Wittgenstein, A.*, u. *B. Mendel*, Die Veränderungen der T-Zacke des EKG. während der Insulinwirkung. Klin. Wschr. **1924**, 1119. — [30] *Citron, J.*, Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Wirkung verschiedener Herzmittel. Dtsch. med. Wschr. **47**, 1285 (1921). — [31] *Bickel, A.*, u. *M. Pawlow*, Über den Einfluß einiger Herzmittel auf die Kurve des EKG.s. Biochem. Z. **48**, 459 (1913). — [32] *Nicolai, G. F.*, u. *Simons*, Zur Klinik des EKG. Med. Klin. **1909**, Nr 5, 160. — [33] *Cohn, A. E.*, Clinical and electrocardiographic studies on the action of Digitalis. J. amer. med. Assoc. **65**, Nr 18, 1527 (1915). — [34] *Cohn, A. E., Fraser* u. *R. A. Jamieson*, The influence of digitalis on the T-wave of the human electrocardiogram. J. of exper. Med. **21**, 593 (1915). — [35] *Blumenfeldt, E.*, u. *Spencer G. Strauss*, Der Einfluß der Digitalis auf die Finalschwankung des EKG. Z. klin. Med. **1930**, 502. — [36] *Grünbaum, F.*, Kontrolle der Digitalisbehandlung durch das EKG. Z. klin. Med. **116**, 746 (1931). — [37] *Herles, F.*, Einfluß der Digitalis auf das EKG. Z. Kreislaufforsch. **15**, 485 (1931). — [38] *Passione, Renato* e *C. Picchio*, Ricerche sull'azione della istammina sul cardiogramma elettrico. Clin. med. ital. **60**, 569—578 (1929).

Lebenslauf.

Als Sohn des damaligen Reg.-Baumeisters Emil Hartmann wurde ich, Walter Hartmann, am 25. 10. 1905 in Leipzig geboren. Nach der Privatschule zu Dresden-Hellerau besuchte ich ab 1919 das Reformrealgymnasium zu Dresden-N. bis 1925 (Abitur). Vorklinisch studierte ich in Innsbruck, Berlin und Freiburg, wo ich das Physikum im Frühjahr 1927 bestand, klinisch habe ich ausschließlich in Berlin studiert. Nach dem Staatsexamen, beendet im Juli 1930, absolvierte ich das praktische Jahr unter Leitung von Prof. R. v. d. Velden in der Krankenanstalt Paulinenhaus, Berlin-Charlottenburg, wo ich vorgelegte Dissertation selbständig erarbeitet habe.